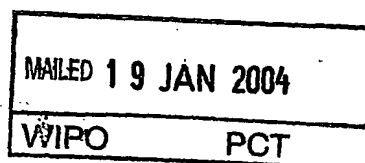




PCT/FR 03 / 03279

#2

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIÈGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 250899

|  |                      |                         |  |   |  |
|--|----------------------|-------------------------|--|---|--|
| <b>REMISE DES FICHES</b><br>DATE <b>05 NOV 2002</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT<br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE<br>PAR L'INPI <b>05 NOV. 2002</b>   |                      | <b>Reservé à l'INPI</b> |  | <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE<br><br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE |  |
| Vos références pour ce dossier<br>(facultatif) <b>12 911 - gastrie</b>   |                      |                         |  |   |  |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie   |                      |                         |  |   |  |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>  |                      |                         | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |   |  |
| Demande de brevet  |                      |                         | <input checked="" type="checkbox"/>  |   |  |
| Demande de certificat d'utilité  |                      |                         | <input type="checkbox"/>   |   |  |
| Demande divisionnaire  |                      |                         | <input type="checkbox"/>   |   |  |
| Demande de brevet initiale   |                      |                         | N° _____ Date ____/____/____   |   |  |
| ou demande de certificat d'utilité initiale  |                      |                         | N° _____ Date ____/____/____   |   |  |
| Transformation d'une demande de brevet européen  |                      |                         | <input type="checkbox"/>   |   |  |
| Demande de brevet initiale   |                      |                         | N° _____ Date ____/____/____   |   |  |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br>Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales. |                      |                         |  |   |  |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b><br><b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b><br><b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b><br><b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>   |                      |                         | Pays ou organisation _____<br>Date ____/____/____ N° _____<br>Pays ou organisation _____<br>Date ____/____/____ N° _____<br>Pays ou organisation _____<br>Date ____/____/____ N° _____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |   |  |
| <b>5 DEMANDEUR</b>   |                      |                         | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»  |   |  |
| Nom ou dénomination sociale  |                      |                         | LES LABORATOIRES SERVIER   |   |  |
| Prénoms  |                      |                         |  |   |  |
| Forme juridique  |                      |                         |  |   |  |
| N° SIREN   |                      |                         | . . . . .  |   |  |
| Code APE-NAF   |                      |                         | . . . . .  |   |  |
| Adresse  | Rue                  | 12, place de La Défense |  |   |  |
|  | Code postal et ville | 92415 COURBEVOIE Cedex  |  |   |  |
| Pays   |                      |                         | FRANCE   |   |  |
| Nationalité  |                      |                         | FRANCAISE  |   |  |
| N° de téléphone (facultatif)   |                      |                         | 01.55.72.60.00   |   |  |
| N° de télécopie (facultatif)   |                      |                         | 01.55.72.72.13   |   |  |
| Adresse électronique (facultatif)  |                      |                         |  |   |  |



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

|   |                      |   |                  |
|---|----------------------|---|------------------|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>03 NOV 2002</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0213605</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI |                      | Réservé à l'INPI  | 08 540 W / 2608  |
| <b>Vos références pour ce dossier :</b><br><i>(facultatif)</i>  |                      | 12911-gastric   |                  |
| <b>6 MANDATAIRE</b>   |                      |   |                  |
| Nom   |                      | JAGUELIN-GUINAMANT  |                  |
| Prénom  |                      | Sylvie  |                  |
| Cabinet ou Société  |                      | LES LABORATOIRES SERVIER  |                  |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel   |                      |   |                  |
| Adresse   | Rue                  | 12, Place de La Défense   |                  |
|   | Code postal et ville | 92415   | COURBEVOIE Cedex |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i>   |                      | 01.55.72.60.00  |                  |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i>   |                      | 01.55.72.72.13  |                  |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i>  |                      |   |                  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>  |                      |   |                  |
| Les inventeurs sont les demandeurs  |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée  |                  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>   |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)  |                  |
| Établissement immédiat ou établissement différé   |                      | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  |                  |
| Paiement échelonné de la redevance  |                      | Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non   |                  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) : |                  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |                      |   |                  |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br><br>Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT,<br>Ingénieur brevets      |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b><br>   |                  |

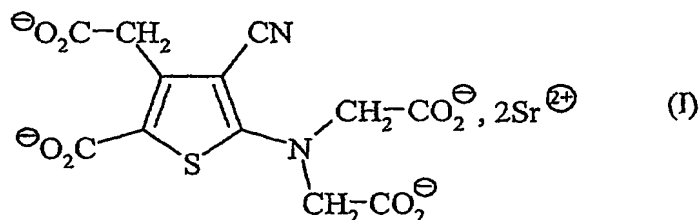
La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique a été décrit dans le brevet EP 0 415 850. Ses propriétés anti-ostéoporotiques permettent son utilisation des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Il peut également être utilisé dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique possède d'autre part des propriétés antiarthrosiques qui le rendent utile dans le traitement de l'arthrose comme décrit dans le brevet EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement découvert que le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique de formule (I) ainsi que ses hydrates possède des propriétés gastroprotectrices permettant son utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales :



En effet, il a été montré dans une étude clinique que le composé de formule (I) dénommé également ranélate de strontium permettait d'améliorer significativement les douleurs gastriques.

Ce résultat est d'autant plus surprenant que lors d'une étude in vivo réalisée avec un autre sel de strontium (le chlorure de strontium), il a été observé que le chlorure de strontium provoquait chez des animaux traités des lésions superficielles hémorragiques très rapidement.

- 5 L'homme du métier n'aurait ainsi sans doute pas imaginé qu'un autre sel de strontium, en l'occurrence le ranélate de strontium permettrait d'obtenir l'effet inverse.

Ces résultats tout à fait surprenants permettent donc d'envisager l'utilisation du ranélate de strontium et de ses hydrates pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des douleurs gastro-duodénales et notamment des gastrites et des duodénites  
10 et de toutes les inflammations de la muqueuse de l'estomac qu'elles soient aiguës ou chroniques.

Les gastrites et duodénites correspondent à des états d'irritation de la muqueuse digestive qui s'accompagnent de douleurs abdominales quotidiennes rythmées par les repas. Elles  
15 sont aggravées par différents types d'aliments ou de boissons alcoolisées. Elles peuvent précéder la survenue d'ulcères. Elles justifient l'administration de traitements divers pour protéger la muqueuse, ou diminuer la sécrétion acide.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et  
20 notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre le ranélate de strontium et ses hydrates éventuellement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules  
25 choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
  - ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
  - 5 ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
  - ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.
- 10 La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 25 mg et 6 g de ranélate de strontium par 24 heures, par exemple entre 100 mg et 4 g de produit par 24 heures.

De manière préférentielle, la dose journalière de ranélate de strontium sera de 2 g par jour.

15 **Etude clinique :**

Cette étude a été réalisée sur 1649 patients. 719 ont été traités par le ranélate de strontium, 723 ont été traités par un placebo. La durée de traitement a été de  $1101 \pm 321$  jours. La dose administrée de ranélate de strontium a été de 2 g/jour.

20 Il a été observé après traitement que les douleurs gastriques ont été significativement diminuées sur le groupe de patients traités par le ranélate de strontium comparativement au groupe de patients traités par le placebo.

### REVENDICATIONS

- 1- Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique ou de ses hydrates pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des douleurs œsophage-gastro-duodénales.
- 5    2- Utilisation selon la revendication caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des gastrites.
- 3- Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des duodénites.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

**Vos références pour ce dossier** (facultatif) 12911-gastric

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL** 02/13865

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)  
Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**  
LES LABORATOIRES SERVIER  
12, place de La Défense  
92415 COURBEVOIE Cedex  
FRANCE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :** (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

**Nom** TSOUDEROS

**Prénoms** Yannis

**Adresse** Rue 238, boulevard Raspail

**Code postal et ville** 75014 PARIS (France)

**Société d'appartenance (facultatif)**

**Nom**

**Prénoms**

**Adresse** Rue

**Code postal et ville**

**Société d'appartenance (facultatif)**

**Nom**

**Prénoms**

**Adresse** Rue

**Code postal et ville**

**Société d'appartenance (facultatif)**

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)  
Le 5 novembre 2006  
S. JACQUELIN-GUINAMANT,  
Ingénieur Brevets



10/533787

JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 13805 filed on 5 November 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 21<sup>st</sup> DAY OF FEBRUARY 2005

*A. P. Brown*

A P BROWN

NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL  
PROPERTY10/533787  
JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

---

# PATENT OF INVENTION

---

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

## OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JULY 2003

For the Director General of the  
National Institute for Industrial Property,  
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL  
INSTITUTE FOR  
INDUSTRIAL  
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

---

**HEAD OFFICE**26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04  
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

**INPI**

National  
Institute for  
Industrial Property  
26bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Telephone: 01 53 04 53 04  
Facsimile: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**  
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa  
No. 11354\*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

|  |                      |   |                  |
|--|----------------------|---|------------------|
| <b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b><br><b>DATE 5 NOV 2002</b><br><br><b>PLACE 75 INPI PARIS</b><br><br><b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b><br><b>GIVEN BY THE INPI 0213805</b><br><br><b>FILING DATE GIVEN</b><br><b>BY THE INPI 05 NOV. 2002</b>                          |                      | <b>1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED</b><br><br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE  |                  |
| Your references for this file<br>(optional) 12911-gastric  |                      |   |                  |
| <b>Confirmation of a deposit by facsimile</b>  |                      | <input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile   |                  |
| <b>2 NATURE OF THE APPLICATION</b>   |                      | <b>Mark one of the following 4 boxes</b>  |                  |
| Patent application   |                      | <input checked="" type="checkbox"/>   |                  |
| Application for a Utility Certificate  |                      | <input type="checkbox"/>  |                  |
| Divisional application<br><i>Initial patent application</i><br><i>or initial utility certificate application</i>   |                      | <input type="checkbox"/><br>No. _____ Date _____<br>No. _____ Date _____  |                  |
| Conversion of a European Patent Application<br><i>Initial patent application</i>   |                      | <input type="checkbox"/><br>No. _____ Date _____  |                  |
| <b>3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)</b><br>Use of the distrontium salt of 2-N,N-di(carboxymethyl)amino-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid in obtaining medicaments intended for the treatment of gastro-duodenal pain. |                      |   |                  |
| <b>4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION</b>   |                      | Country or organisation _____ No. _____<br>Date _____<br>Country or organisation _____ No. _____<br>Date _____<br>Country or organisation _____ No. _____<br>Date _____<br><input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form |                  |
| <b>5 APPLICANT</b>   |                      | <input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form  |                  |
| Surname or company name  |                      | LES LABORATOIRES SERVIER  |                  |
| Forenames  |                      |   |                  |
| Legal nature   |                      |   |                  |
| SIREN No.  |                      |   |                  |
| APE-NAF Code   |                      |   |                  |
| Address  | Street               | 12, place de La Défense   |                  |
|  | Postal code and town | 92415   | COURBEVOIE Cedex |
| Country  |                      | FRANCE  |                  |
| Nationality  |                      | FRENCH  |                  |
| Telephone no. (optional)   |                      | 01.55.72.60.00  |                  |
| Facsimile no. (optional)   |                      | 01.55.72.72.13  |                  |
| E-mail address (optional)  |                      |   |                  |

**INPI**National  
Institute for  
Industrial Property**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

|   |                      |   |                  |
|---|----------------------|---|------------------|
| <b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b>  |                      |   |                  |
| DATE <b>5 NOV 2002</b>  |                      |   |                  |
| PLACE <b>75 INPI PARIS</b>  |                      |   |                  |
| NATIONAL REGISTRATION NO.<br>GIVEN BY THE INPI <b>0213805</b>   |                      | DB 540 W /260899  |                  |
| Your references for this file:<br>(optional)  |                      | 12911-gastric   |                  |
| <b>6 AUTHORISED AGENT</b>   |                      |   |                  |
| Surname   |                      | JAGUELIN-GUINAMANT  |                  |
| Forename  |                      | Sylvie  |                  |
| Practice or company   |                      | LES LABORATOIRES SERVIER  |                  |
| No. of standing power of attorney and/or of contractual bond  |                      |   |                  |
| Address   | Street               | 12, Place de La Défense   |                  |
|   | Postal code and town | 92415   | COURBEVOIE Cedex |
| Telephone no. (optional)  |                      | 01.55.72.60.00  |                  |
| Facsimile no. (optional)  |                      | 01.55.72.72.13  |                  |
| E-mail address (optional)   |                      |   |                  |
| <b>7 INVENTOR(S)</b>  |                      |   |                  |
| The inventors are the Applicants  |                      | <input type="checkbox"/> Yes<br><input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship  |                  |
| <b>8 SEARCH REPORT</b>  |                      | For a patent application only (including division and conversion)   |                  |
| immediate drawing up<br>or deferred drawing up  |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |                  |
| Payment of the fees in instalments  |                      | Payment in three instalments, for natural persons only<br><input type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No   |                  |
| <b>9 REDUCTION IN FEES</b>  |                      | For natural persons only<br><input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference) |                  |
| If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached   |                      |   |                  |
| <b>10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT</b><br>(Name and position of signatory)<br><br>Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer |                      | <b>STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI</b><br><br>[signature]  |                  |

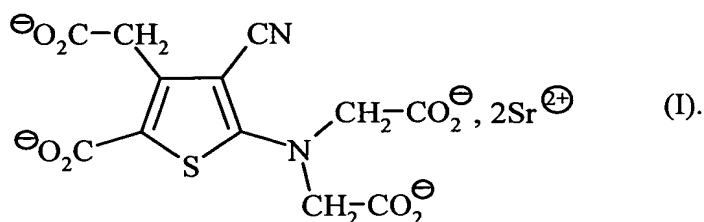
Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to use of the distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid in obtaining medicaments intended for the treatment of gastro-duodenal pain.

The distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid has been described in patent specification EP 0 415 850. Its anti-osteoporotic properties allow it to be used in bone diseases such as osteoporosis. It may also be used in the treatment of cutaneous and vascular ageing, liver disorders and dental disorders.

The distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid moreover has anti-arthrosic properties making it useful in the treatment of arthrosis as described in patent specification EP 0 813 869.

The Applicant has now discovered that the distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid of formula (I) and hydrates thereof have gastro-protective properties allowing their use in obtaining medicaments intended for the treatment of gastro-duodenal pain:



Indeed, it has been shown in a clinical study that the compound of formula (I), which is also referred to as strontium ranelate, was able to bring about a significant improvement in gastric pain.

This result is all the more surprising in that, during an *in vivo* study carried out with a different strontium salt (strontium chloride), it was observed that strontium chloride very rapidly caused superficial haemorrhagic lesions in the animals treated.

The person skilled in the art would doubtless not have imagined that a different strontium salt, in this case strontium ranelate, would allow the reverse effect to be obtained.

These entirely surprising results accordingly make it possible to consider using strontium ranelate and hydrates thereof in obtaining pharmaceutical compositions for use in the treatment of gastro-duodenal pain and especially gastritis and duodenitis and any inflammation of the mucosa of the stomach whether acute or chronic.

Gastritis and duodenitis correspond to irritative states of the digestive mucosa which are accompanied by daily abdominal pain in rhythm with meals. They are aggravated by different types of food or alcoholic drinks. They may precede the onset of ulcers. They justify the administration of various treatments in order to protect the mucosa or to reduce acid secretion.

The pharmaceutical compositions will be presented in forms suitable for administration by the oral, parenteral, transcutaneous, nasal, rectal or perlingual route, especially in the form of injectable preparations, tablets, sublingual tablets, glossettes, gelatin capsules, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, etc..

In addition to strontium ranelate or, where appropriate, hydrates thereof, the pharmaceutical compositions according to the invention comprise one or more excipients or vehicles selected from diluents, lubricants, binders, disintegrating agents, absorbents, colourants, sweeteners, etc..

By way of non-limiting example, there may be mentioned :

♦ *as diluents* : lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycerol,

- ♦ *as lubricants* : silica, talc, stearic acid and its magnesium and calcium salts, polyethylene glycol,
- ♦ *as binders* : aluminium silicate, magnesium silicate, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone,
- 5 ♦ *as disintegrating agents* : agar, alginic acid and its sodium salt, effervescent mixtures.

The useful dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the administration route, the nature of the disorder and any associated treatments, and ranges from 25 mg to 6 g of strontium ranelate per 24 hours, for example from 100 mg to 4 g of compound per 24 hours.

- 10 The daily dose of strontium ranelate will preferably be 2 g per day.

**Clinical study :**

This study was carried out in 1649 patients. 719 were treated with strontium ranelate, 723 were treated with a placebo. The duration of treatment was  $1101 \pm 321$  days. The dose of strontium ranelate administered was 2 g/day.

- 15 After treatment it was observed that gastric pain was significantly reduced in the group of patients treated with strontium ranelate (at least 30 %) compared to the group of patients treated with placebo.

**CLAIMS**

- 1**- Use of the distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid or hydrates thereof in obtaining a medicament intended for the treatment of gastro-duodenal pain.
- 5   **2**- Use according to the claim, characterised in that the medicament is intended for the treatment of gastritis.
- 3**- Use according to claim 1, characterised in that the medicament is intended for the treatment of duodenitis.



**INPI**

National  
Institute for  
Industrial Property

Received on 25/11/02

**PATENT OF INVENTION**  
**UTILITY CERTIFICATE**  
Intellectual Property Code - Book VI

10/533787  
JC17 Rec'd PCI/PTO 04 MAY 2005  
cerfa  
No. 11235\*02

PATENTS DEPARTMENT  
26bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Telephone: 01 53 04 53 04  
Facsimile: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP**

Page No. 1 / 1

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113-W /260899

|   |                      |                        |                |
|---|----------------------|------------------------|----------------|
| Your references for this file (optional)  |                      | 12911-gastric          |                |
| NATIONAL REGISTRATION NO.   |                      | 0213805                |                |
| TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)<br>Use of the distrontium salt of 2-N,N-di(carboxymethyl)amino-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid in obtaining medicaments intended for the treatment of gastro-duodenal pain. |                      |                        |                |
| APPLICANT(S):<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE  |                      |                        |                |
| DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).  |                      |                        |                |
| Surname   |                      | TSOUDEROS              |                |
| Forenames   |                      | Yannis                 |                |
| Address   | Street               | 238, boulevard Raspail |                |
|   | Postal code and town | 75014                  | PARIS (France) |
| Belonging company (optional)  |                      |                        |                |
| Surname   |                      |                        |                |
| Forenames   |                      |                        |                |
| Address   | Street               |                        |                |
|   | Postal code and town |                        |                |
| Belonging company (optional)  |                      |                        |                |
| Surname   |                      |                        |                |
| Forenames   |                      |                        |                |
| Address   | Street               |                        |                |
|   | Postal code and town |                        |                |
| Belonging company (optional)  |                      |                        |                |
| DATE AND SIGNATURE(S)<br>OF THE APPLICANT(S) OR OF THE<br>AUTHORISED AGENT<br>(Name and position of signatory)<br>5 November 2002 [signature]<br>S. JAGUELIN-GUINAMANT,<br>Patent Engineer  |                      |                        |                |

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.